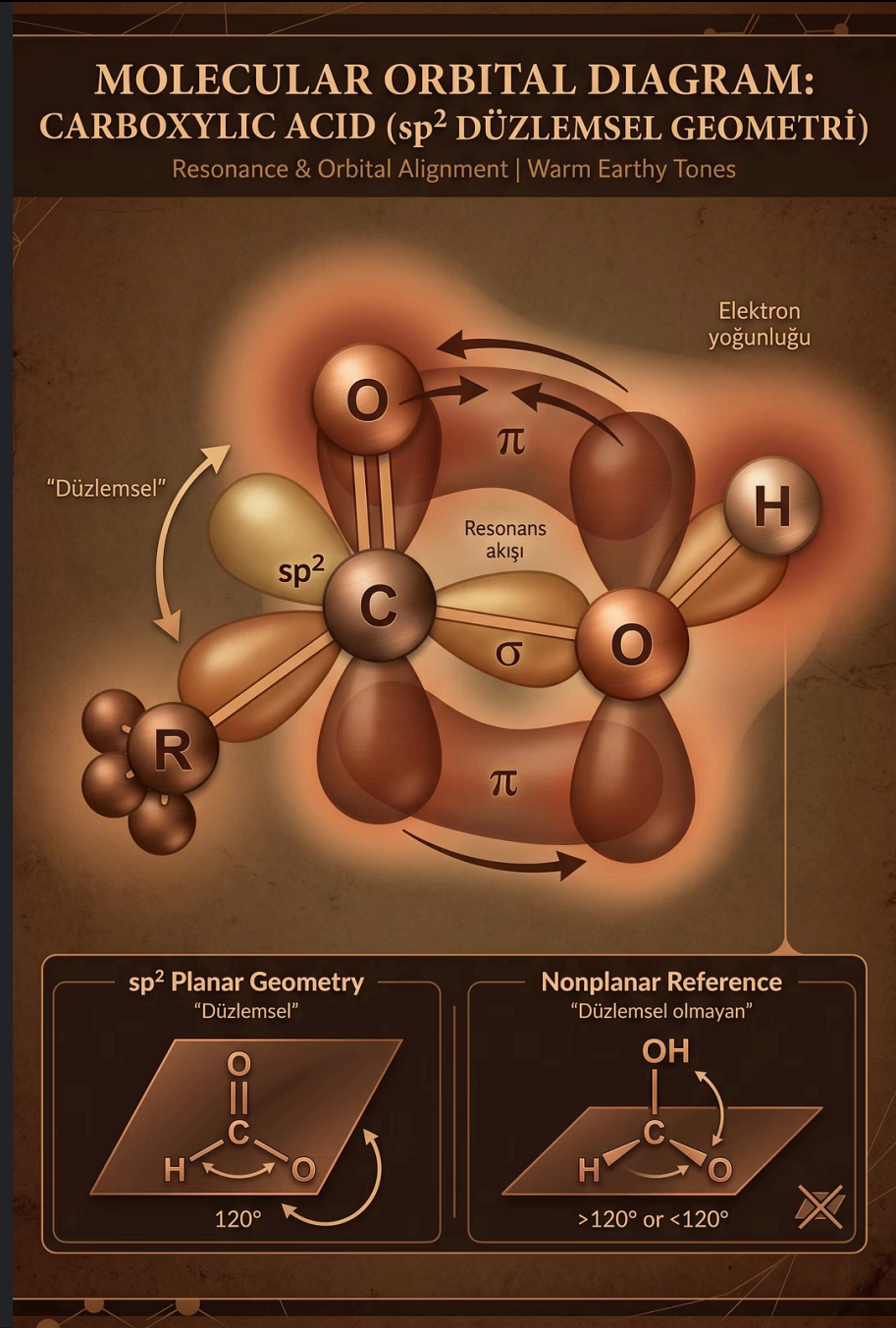
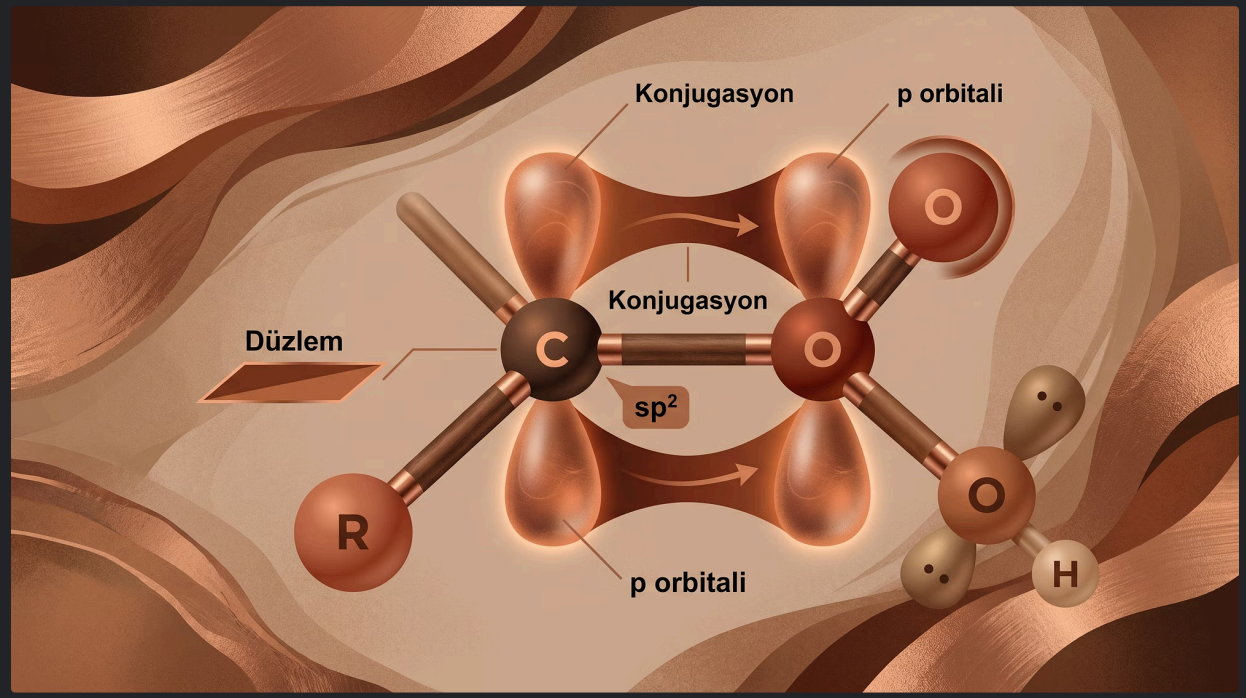
# Karboksilik Asit Tepkimeleri: İndirgenme ve Dekarboksilasyon

Moleküler Dönüşümlerin Kimyasal Mekanizmaları, Biyolojik Hassasiyeti ve Hikmet Boyutu

DERS SUNUMU | TERADİGMA



# Karboksilik Asidin Elektronik Kimliği




## sp² Hibritleşmesi

Karbon atomu sp² hibritleşmesi yapar; moleküle düzlemsel (planar) geometri kazandırılmıştır.

## Konjugasyon

Oksijen üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftleri, karbonil π sistemiyle konjugasyon kurar.

## Elektronik Mimari

Bu elektronik mimari, molekülün tüm reaktivitesinin temelini oluşturur.

# Karboksilat Anyonunun Rezonans Kararlılığı

## Yük Dağılımı

Deprotonasyon sonrası negatif yük tek bir oksijene hapsolmaz; iki oksijen arasında eşit paylaştırılır.

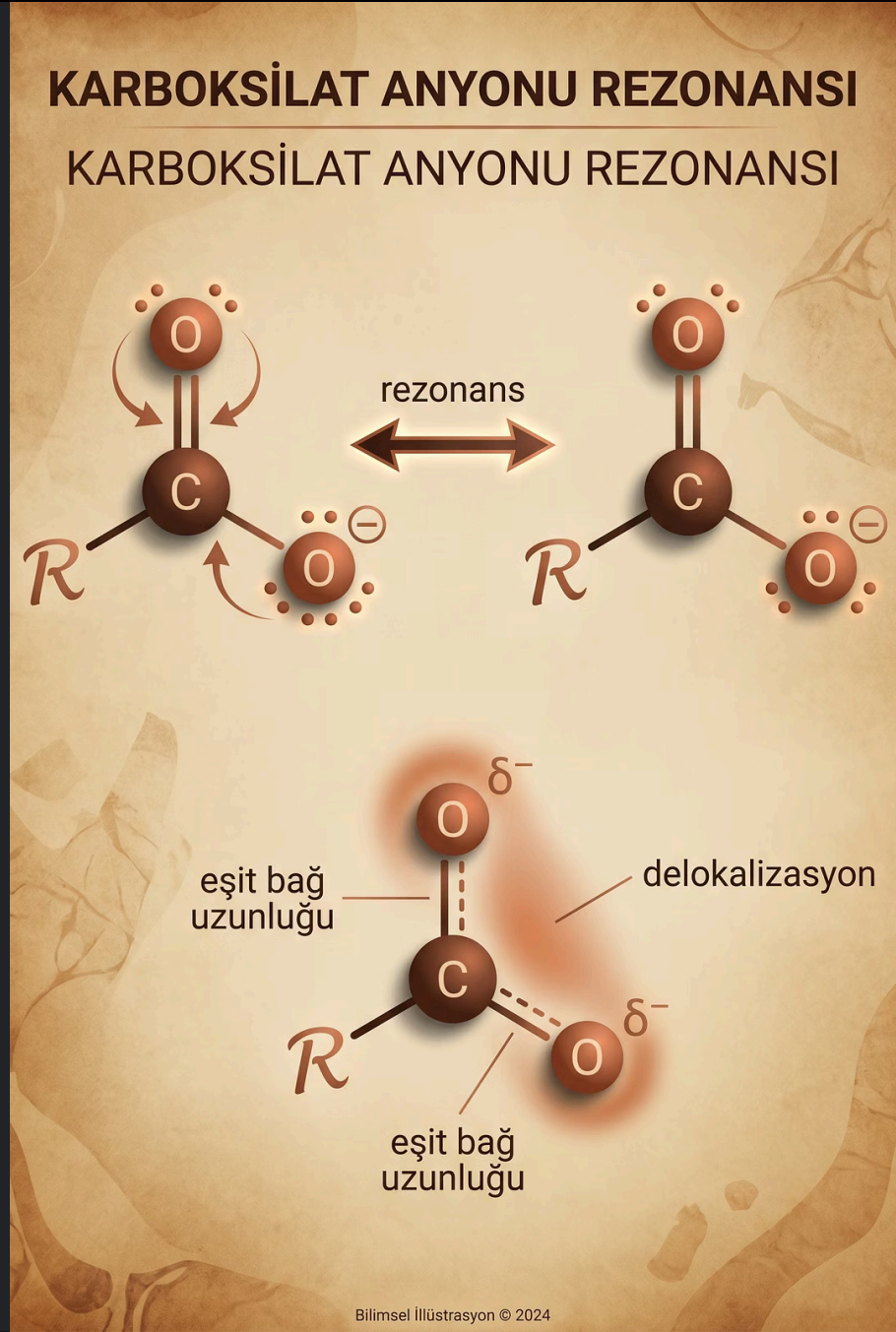
## Deneysel Kanıt

X-ışını kristalografisi ve kuantum mekaniksel hesaplamalar, her iki C-O bağının eşit uzunlukta olduğunu ve bağ derecesinin 1.5 olduğunu göstermektedir.

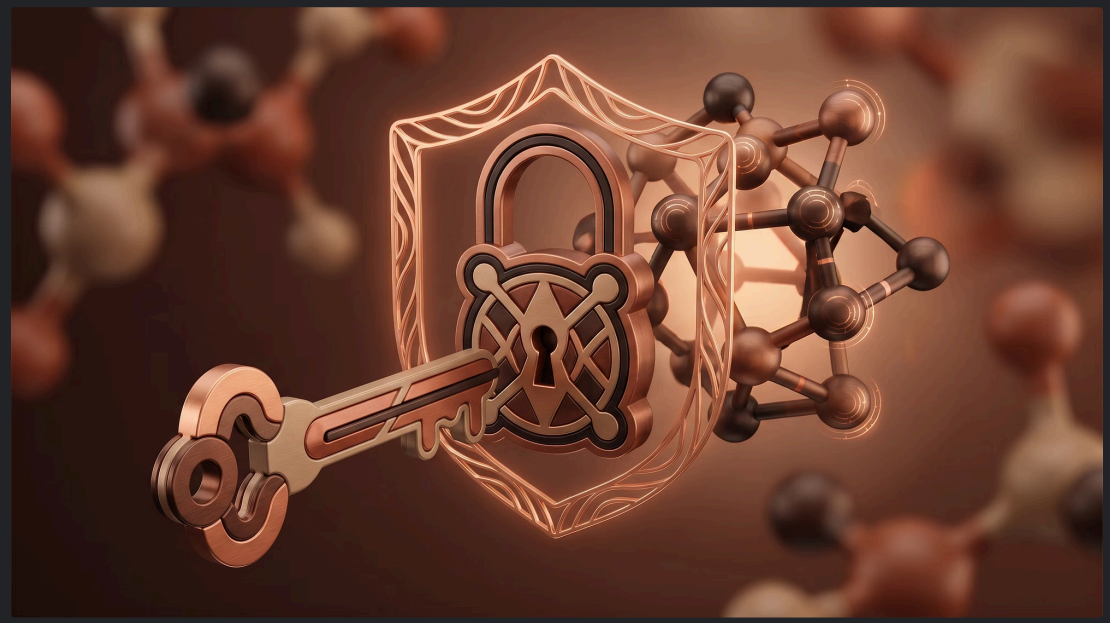
## Fizyolojik Önemi

Bu rezonans kararlılığı, amino asitlerin ve yağ asitlerinin fizyolojik pH 7.4'te iyonlaşmasını ve suda çözünmesini mümkün kılmaktadır.

> Atomların bu elektronik "rahatlama" düzeni, yaşamın akışkanlığı için alınmış hassas bir tedbir olarak kodlanmıştır.



# Reaktivite Bariyeri: Emniyet Kilidi



## Elektrofilitenin Azalması

Hidroksil grubunun rezonans etkisi karbonil karbonunun elektrofilitesini azaltır; bu durum, nükleofilik saldırılara karşı yüksek bir aktivasyon enerjisi bariyeri oluşturur.

## Koruyucu İşlev

Bu bariyer sayesinde hücre proteinleri ve yağ asitleri, ortamdaki hafif indirgeyicilerle (örn. NADH) rastgele bozunmaktan korunur.

## Yetkili Anahtarlar

Bariyer ancak enzimler veya güçlü kimyasal reaktifler gibi "yetkili anahtarlar" ile açılır.

# LiAlH4: Balyoz Mekanizması

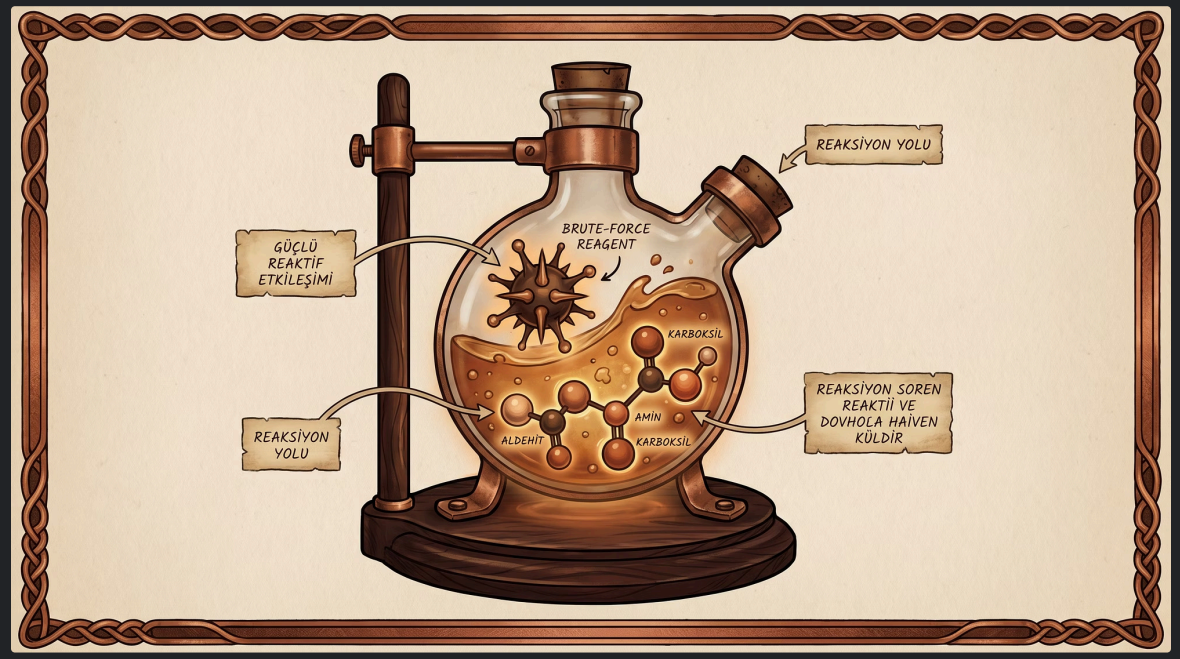
Asit-Baz

Nükleofilik Saldırı

Nihai İndirgenme

LiAlH4 mekanizması üç zorunlu adımdan oluşur: asit-baz tepkimesi, nükleofilik saldırı ve nihai indirgenme. Tepkimeyi aldehit aşamasında durdurmak mümkün değildir; bu nedenle doğrudan birincil alkol elde edilir.

# LiAlH4'ün Kemoseçicilik Sınırı




## Geniş Reaktivite

LiAlH4 yüksek reaktivitesi nedeniyle ester, keton, aldehit ve nitril gibi diğer fonksiyonel grupları da indirgeyebilir.

## Düşük Kemoseçicilik

Kemoseçicilik düşüktür; karmaşık moleküllerde kontrollü dönüşüm sağlamak güçtür.

## Kaba Kuvvet

Laboratuvar ortamında bu yöntem "kaba kuvvet" (brute force) yaklaşımı olarak tanımlanır.

# Boran (BH3): Gizli Anahtar ve Yüksek Seçicilik

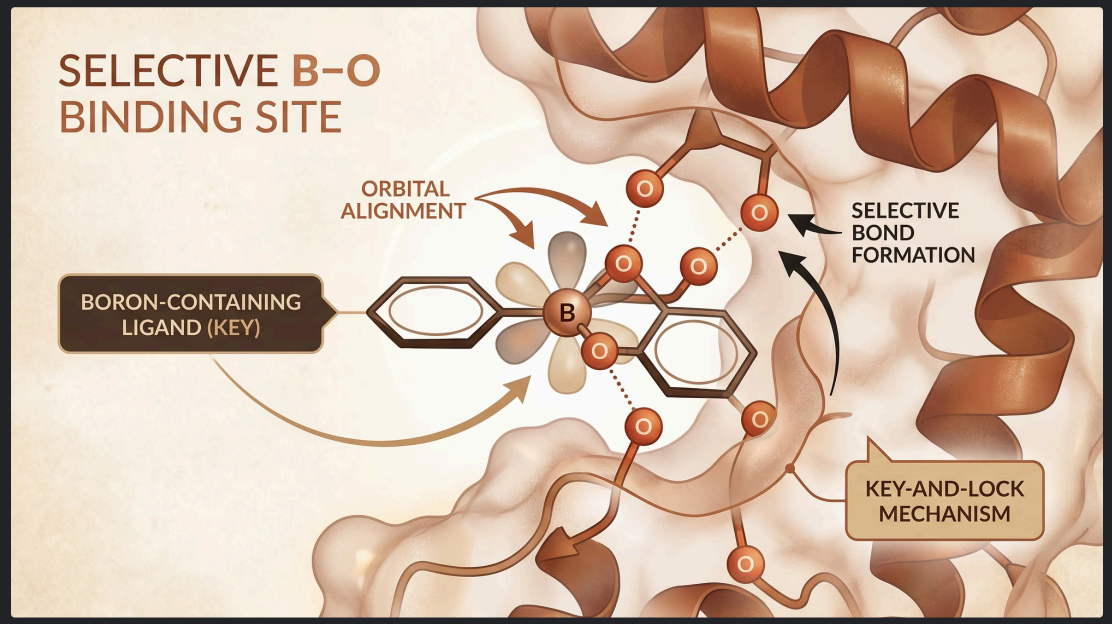
Koordinasyon

Açiloksiboran

Hidrür Transferi

Boranın boş p-orbitali ile asidin oksijeni arasındaki uyum, belirli bir amaca yönelik kodlanmış bir "anahtar-kilit" tasarımını yansıtmaktadır. İntramoleküler hidrür transferi çok düşük aktivasyon enerjisiyle gerçekleşir.

# "Gizli Boran Katalizi": DFT Kanıtı




## DFT Hesaplamaları

2022'de *Angewandte Chemie*'de yayımlanan çalışma, mekanizmayı DFT hesaplamalarıyla aydınlatmıştır.

## Ester Seçiciliği

Esterlerin bu aktifleşmiş kompleksi oluşturamadığı kanıtlanmıştır; bu nedenle boran yalnızca karboksilik asidi indirgeyebilir.

## Anahtar-Kilit Tasarımı

Boranın boş orbitali ile asidin oksijeni arasındaki uyum, belirli bir amaca yönelik kodlanmış bir "anahtar-kilit" tasarımıdır.

# Üç İndirgeyicinin Karşılaştırması

Üç indirgeyici arasındaki seçicilik farkı, organik sentezde doğru reaktifin seçilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

### LiAlH4

Güçlü anyonik nükleofil; asit, ester, keton, aldehit, amidi indirgeyebilir; seçicilik düşük.

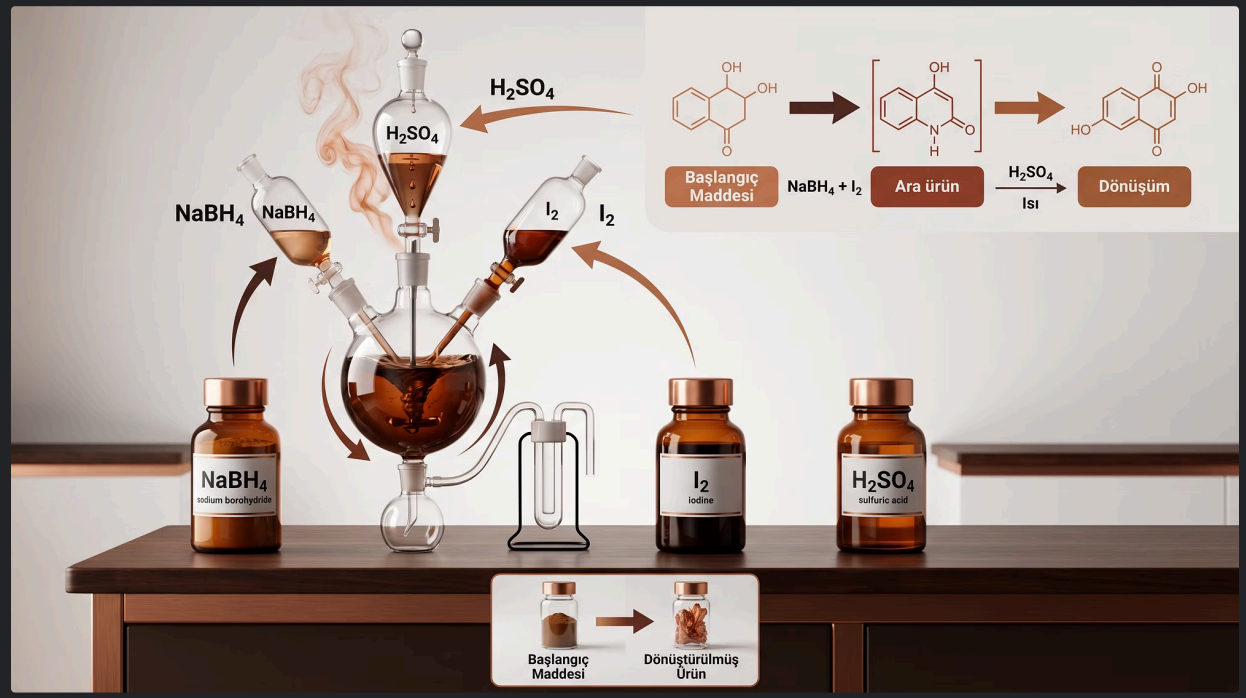
### BH3

Nötral Lewis asidi; öncelikle karboksilik asit ve amidi hedef alır; seçicilik yüksek.

### NaBH4

Orta kuvvette nükleofil; yalnızca aldehit ve ketonu indirgeyebilir; karboksilik asit için aktivatör gereklidir.

# NaBH4 / Aktivatör Sistemleri




## Normal Koşullar

Normal koşullarda NaBH4 karboksilik asitleri indirgeyemez.

## Aktivatör Eklenmesi

I2 veya H2SO4 gibi aktivatörler eklendiğinde asit, yerinde (in situ) aktif bir türeve (açil iyodür vb.) dönüştürülür.

## Güvenli Alternatif

Bu yöntem LiAlH4'e kıyasla daha güvenli bir alternatif olarak değerlendirilmektedir.

# Heterojen Katalitik Hidrojenasyon

Biyokütle kaynaklı karboksilik asitler, H2 gazı ve katalizörlerle alkollere dönüştürülmektedir. Geleneksel Pt ve Pd katalizörlerinin yerini Co, Mn, Fe gibi bol bulunan metaller almaktadır; Re-bazlı ve bimetalik (Ni-Ga, Cu-Mn) sistemler üstün performans sergilemektedir.

DFT çalışmaları, CeO2 destekli katalizörlerde oksijen boşluklarının (oxygen vacancies) aktivasyon enerjisini düşürdüğünü doğrulamaktadır.

# Karboksilik Asit Redüktaz (CAR): Biyokatalitik İndirgenme

Aktivasyon

Tiyoesterleşme

İndirgenme

CAR enzimi, ATP ve NADPH kofaktörlerini kullanarak karboksilik asitleri aldehitlere indirger. Bu biyokatalitik süreç, endüstriyel kimyadan farklı olarak oda sıcaklığında ve sulu ortamda işletilmektedir.

# Biyokatalitik Sistemlerin Verimliliği

## %89

### Alkol Verimi

2025'te yayımlanan çalışmada CAR enzimleri moleküler H2 ile çalışan biyokatalitik sistemlere entegre edilmiş ve %89'a varan verimle alkol üretimi gerçekleştirilmiştir.

## 25°C

### Çalışma Sıcaklığı

Endüstriyel yöntemlerin yüksek sıcaklık ve basınç gerektirmesine karşın, bu biyolojik mekanizma oda sıcaklığında ve su içinde işletilmektedir.

## ~0

### Atık Üretimi

Yüksek atom ekonomisiyle atık oluşturmadan alkol üretimi gerçekleştirilmektedir.

# Dekarboksilasyon: Genel Çerçeve

KARBON ZİNCİRİ KISALMASI: MOLEKÜLER DÖNÜŞÜM

R-COOH → R-H + CO2

## Yapısal Dönüşüm

Karbon zinciri kısaltılır; yeni bir kimyasal kimlik kazandırılır.

## İki Farklı Rol

Organik sentezde yapısal araç, biyolojide ise nörotransmitter sentezi ve enerji üretimi için zorunlu adım olarak konumlandırılmıştır.

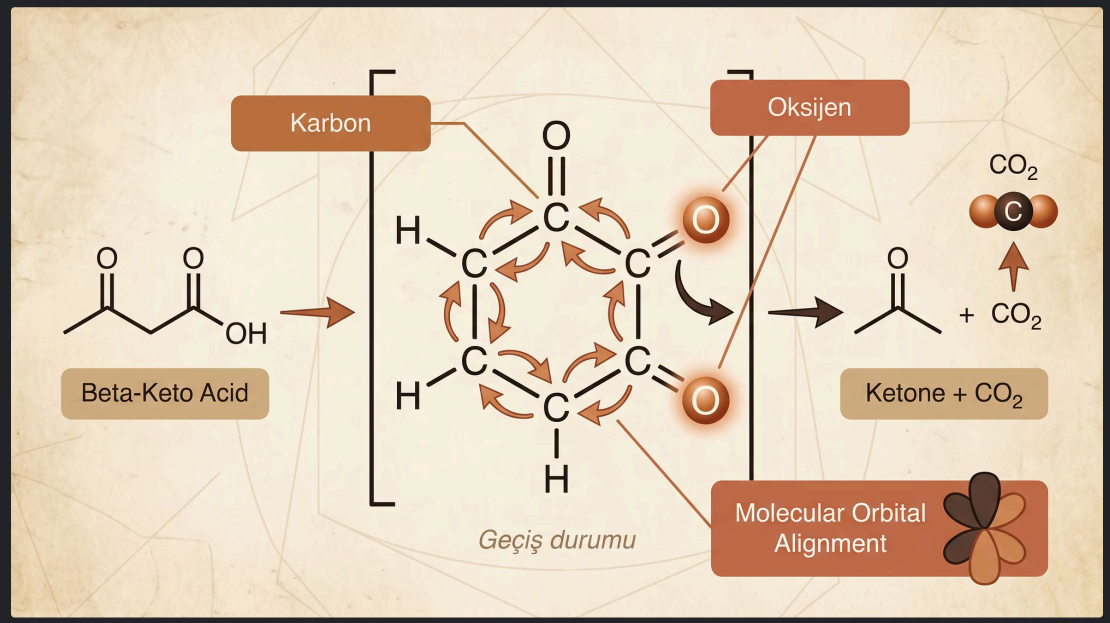
## Yapısal Ön Koşul

Normal yağ asitleri ısıyla kolayca dekarboksile olmaz; bu tepkimenin gerçekleşmesi için özel bir yapısal düzenlemenin varlığı gerekmektedir.

# Beta-Keto Asitlerin Termal Dekarboksilasyonu

Karboksil grubunun beta konumuna (Cβ) bir karbonil grubu yerleştirildiğinde tepkime ılımlı sıcaklıklarda gerçekleşir. Sonuçta bir enol ara ürünü ve CO2 oluşur; enol tautomerleşerek kararlı keton formuna döner.

# Beta Keto Asit Mekanizmasının Geometrik Temeli




## Düşük Aktivasyon Enerjisi

Moleküler orbital hesaplamaları, bu 6 üyeli geçiş halinin aktivasyon enerjisinin normal asitlere kıyasla çok daha düşük olduğunu doğrulamaktadır.

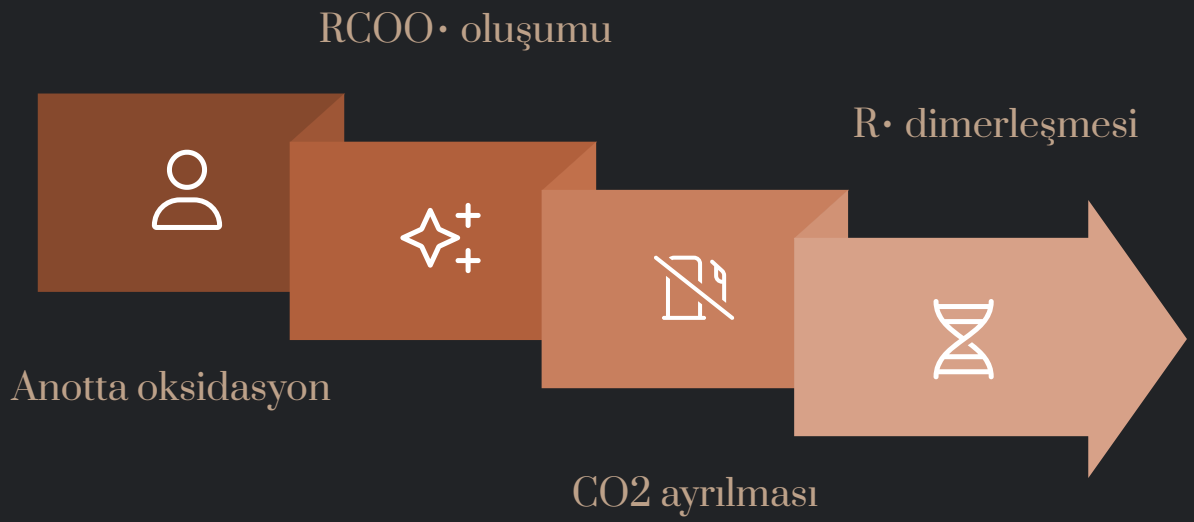
## Elektron Mıknatısı

Beta konumundaki oksijen, "elektron mıknatısı" işlevi görerek bağın kırılmasını kolaylaştırmaktadır.

## Geometri ve Reaktivite

Bu durum, moleküler geometrinin reaktiviteyi doğrudan yönettiğinin en net kanıtıdır.

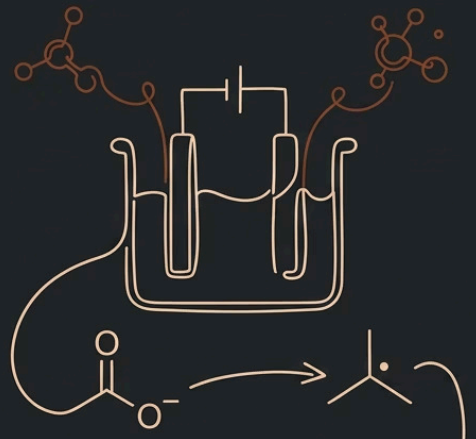
# Kolbe Elektrolizi: Radikalik Yol



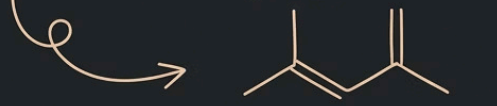

Kolbe elektrolizinde platin elektrot ve yüksek akım yoğunluğu radikalik yolu destekler. Bu yöntem, karboksilik asitlerden doğrudan hidrokarbon sentezine olanak tanıyan elektrokimyasal bir yaklaşımdır.

# Hofer-Moest Tepkimesi: Katyonik Yol

## KOLBE YOLU

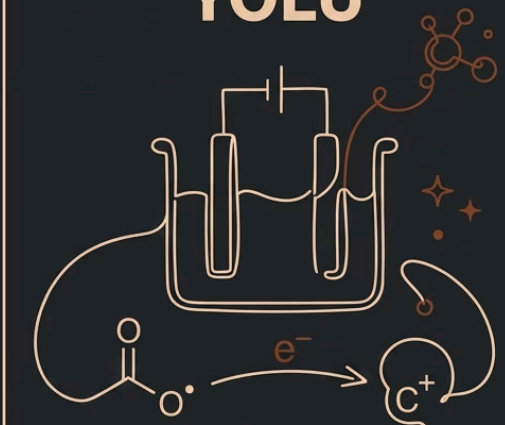


- yüksek akım
- radikal dimerleşme



- hidrokarbon ürünü

## HOFER-MOEST YOLU




- grafit elektrot veya katkılar
- radikal bir elektron daha verir
- karbokatyon oluşur
- su/alkolle tepkime
- alkol veya eter ürünü

Grafit elektrot veya belirli katkılar kullanıldığında, oluşan radikal bir elektron daha vererek karbokatyona (R+) dönüşür. Katyon, ortamdaki su veya alkolle tepkimeye girerek alkol ya da eter oluşturur.

Elektrot yüzeyi ve uygulanan potansiyel ayarlanarak radikal ile katyonik yol arasında yüksek seçicilik sağlanabilmektedir.

# Elektrokimyasal Dekarboksilasyonun Öne Çıkan Uygulaması

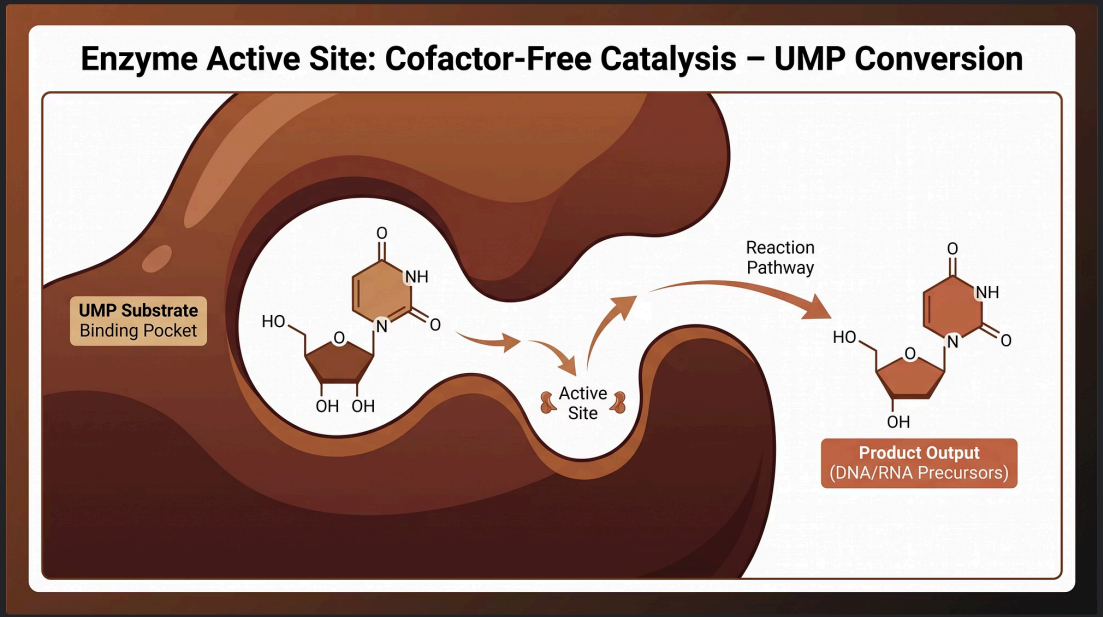
## İlaç Sentezi

Amino asitlerin elektrokimyasal dekarboksilasyonu ile ilaç etken maddelerinin sentezi (geç aşama fonksiyonlandırma) bu alanın güncel odak noktasıdır.

## Yüksek Seçicilik

Yüksek seçicilik, sürdürülebilir koşullar ve atık azaltımı bu yöntemi yeşil kimya açısından değerli kılmaktadır.

# OMPDC: Kofaktörsüz Bir Mekanizma




## Görev

Orotidin 5'-Monofosfat Dekarboksilaz (OMPDC), DNA ve RNA yapı taşı olan üridin monofosfat (UMP) sentezinde görev almaktadır.

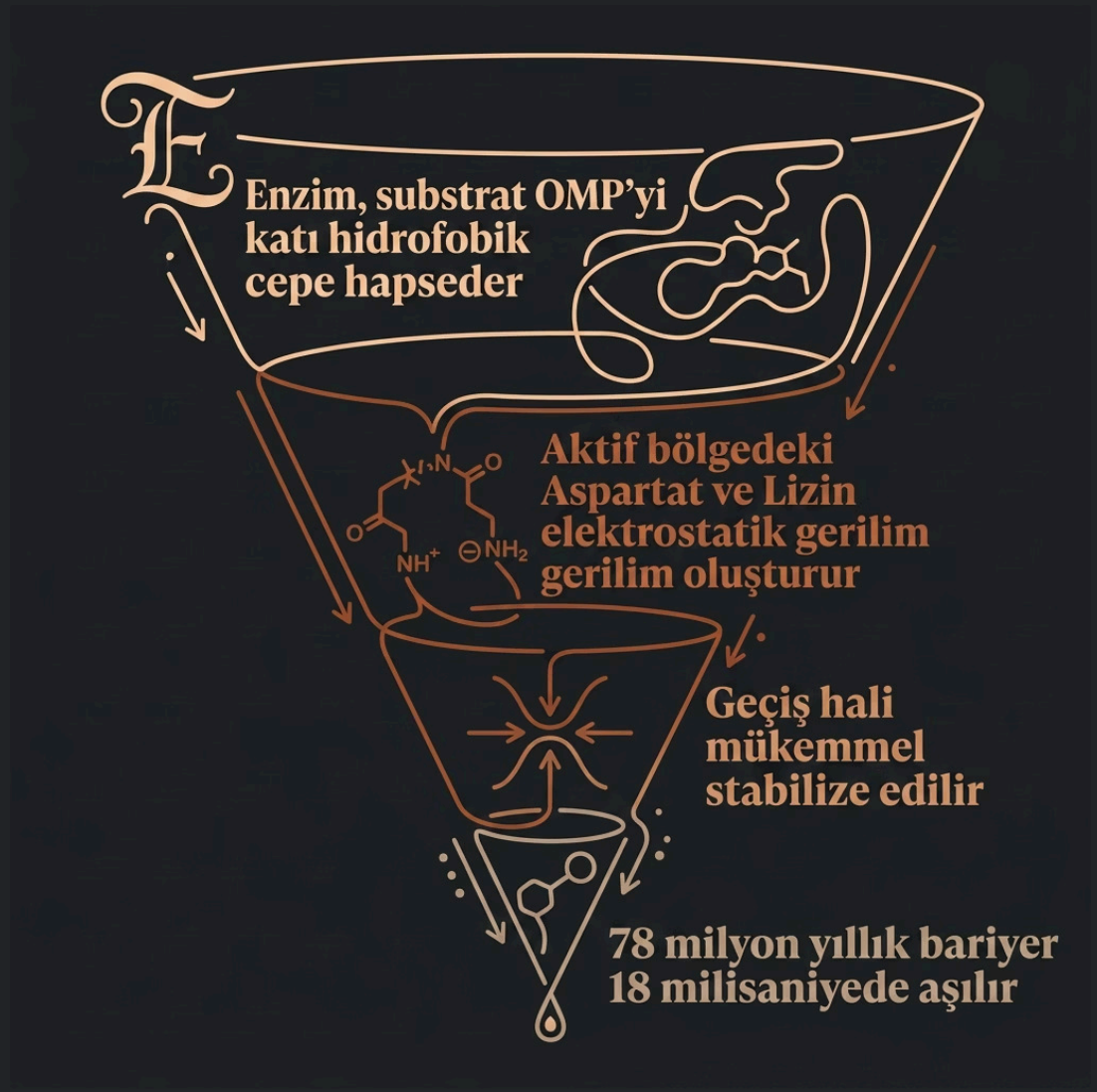
## Kofaktörsüz Tasarım

Herhangi bir metal iyonu veya kofaktör kullanmaksızın çalışacak biçimde tasarlanmıştır.

## Olağanüstü Hızlanma

Tepkimenin yarı ömrü enzim yokluğunda yaklaşık 78 milyon yıl; OMPDC varlığında ise 18 milisaniyedir — bu $10^{17}$ katlık (100 katrilyon kat) bir hızlanmaya karşılık gelir.

# OMPDC'nin "Circe Etkisi" Mekanizması




Enzim, substrat OMP'yi katı ve hidrofobik bir cepe hapseder. Aktif bölgedeki yüklü amino asitler (özellikle Aspartat ve Lizin) substrat üzerinde elektrostatik gerilim (stres) oluşturur.

Geçiş hali enzim tarafından mükemmel biçimde stabilize edilir; 78 milyon yıllık bir bariyer, atomik düzeyde kodlanmış bu elektrostatik kıskaçla saniyenin binde birinde aşılmaktadır.

# PLP Bağımlı Dekarboksilazlar: Elektron Tuzağı Tasarımı

### Schiff Bağı Oluşumu

Amino asit PLP ile kovalent aldimin bağı kurar.

### Stereoelektronik Kontrol

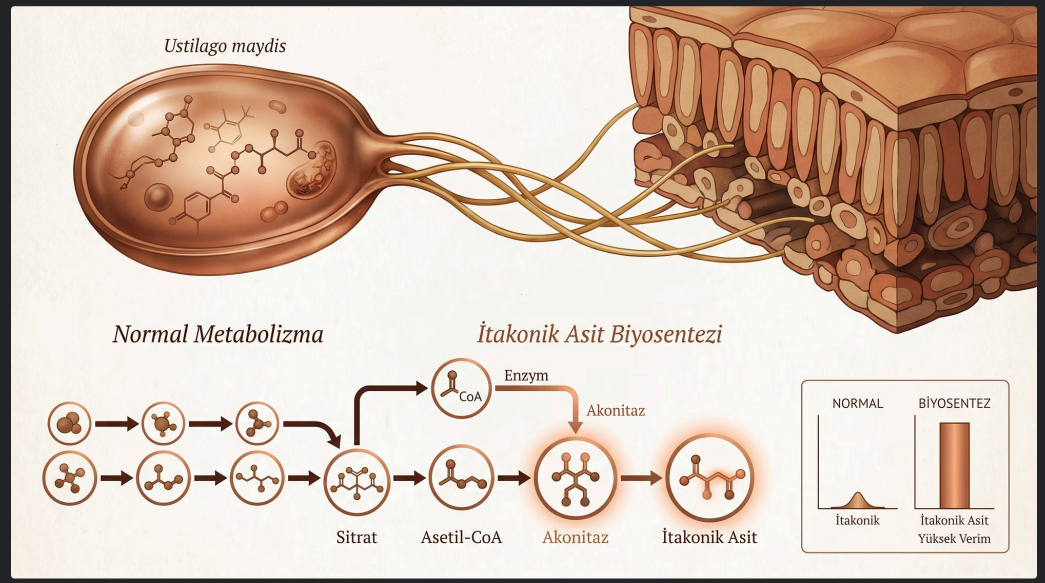
Aktif bölge C-C bağını dik konumlandırır.

### Elektron Tuzağı

PLP piridin halkası elektronları delokalize eder.

PLP'nin piridin halkası, pozitif yüklü azotu aracılığıyla CO2 ayrıldıktan sonra geriye kalan elektronları delokalize ederek kararlı hale getirir. Aktif bölgenin geometrik hassasiyeti bağın kırılma olasılığını maksimize etmektedir.

# Tadl: Yeni Keşfedilen Dekarboksilaz




## Keşif

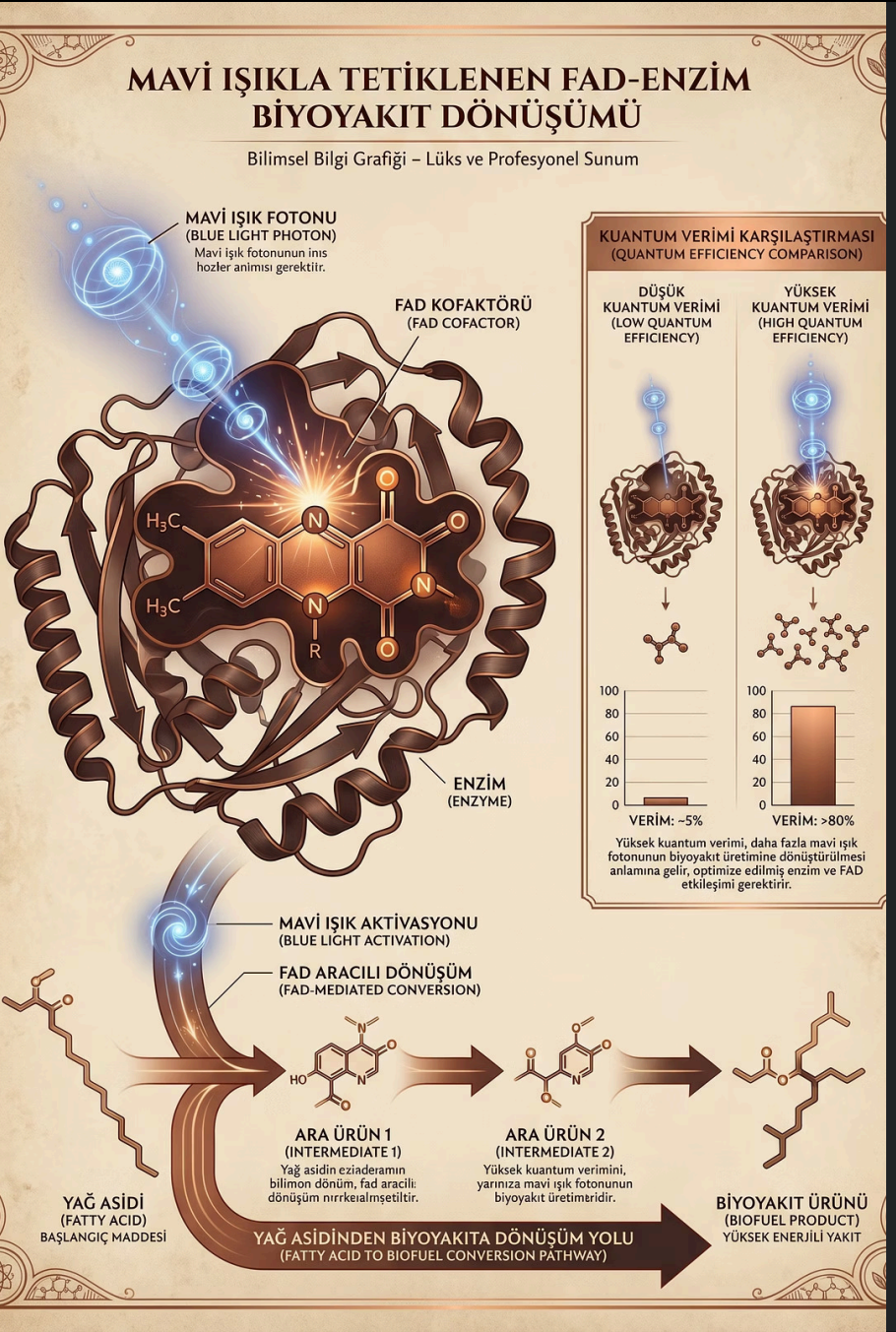
2025'te *Ustilago maydis* mantarında keşfedilen Tad1, aspartaz/fumaraz süper ailesine ait olmakla birlikte dekarboksilasyon yapan özel bir enzimdir; itakonik asit üretiminde görev alır.

## Kofaktörsüz Çalışma

Kofaktörsüz çalışmaktadır; tepkime sırasında aktif bölgede büyük konformasyonel değişiklikler gerçekleştirilmektedir.

## Arg360 Kıskaç Mekanizması

Arginin-360 (Arg360) kalıntısı substratı "kıskaç" gibi tutarak elektron tuzağı işlevi görür; asidik koşullarda proton eklenmesiyle eş zamanlı olarak izomerizasyon-dekarboksilasyon tamamlanır.




# Fotodekarboksilazlar (FAP): Işık Enerjisiyle Dönüşüm

## FAD Kofaktörü

FAP enzimleri, FAD (Flavin Adenin Dinükleotid) kofaktörünü kullanarak yağ asitlerini hidrokarbonlara (biyoyakıt) dönüştürür.

## Radikalik Süreç

Mavi ışıkla uyarılan FAD, yağ asidinden bir elektron çekerek radikalik süreci başlatır.

## Kuantum Verimi

Bu elektron transferi %80'i aşan kuantum verimiyle gerçekleştirilmektedir; sonuçta CO2 ve bir alkan oluşur.

# Glutamat'tan GABA'ya: Bir CO2'nin Biyolojik İktidarı

Glutamat, beynin ana uyarıcı (eksitatör) nörotransmitteridir. Glutamat Dekarboksilaz (GAD) enzimi bir CO2 molekülünü koparak Glutamat'ı GABA'ya (gamma-aminobütirik asit) dönüştürür.

GABA, beynin ana frenleyici (inhibitör) nörotransmitteridir; tek bir karbondioksitin ayrılmasıyla biyolojik "gaz pedalı" "frene" dönüştürülmüş olmaktadır.

# GAD Eksikliğinin Klinik Yansıması

## Otoimmün Saldırı

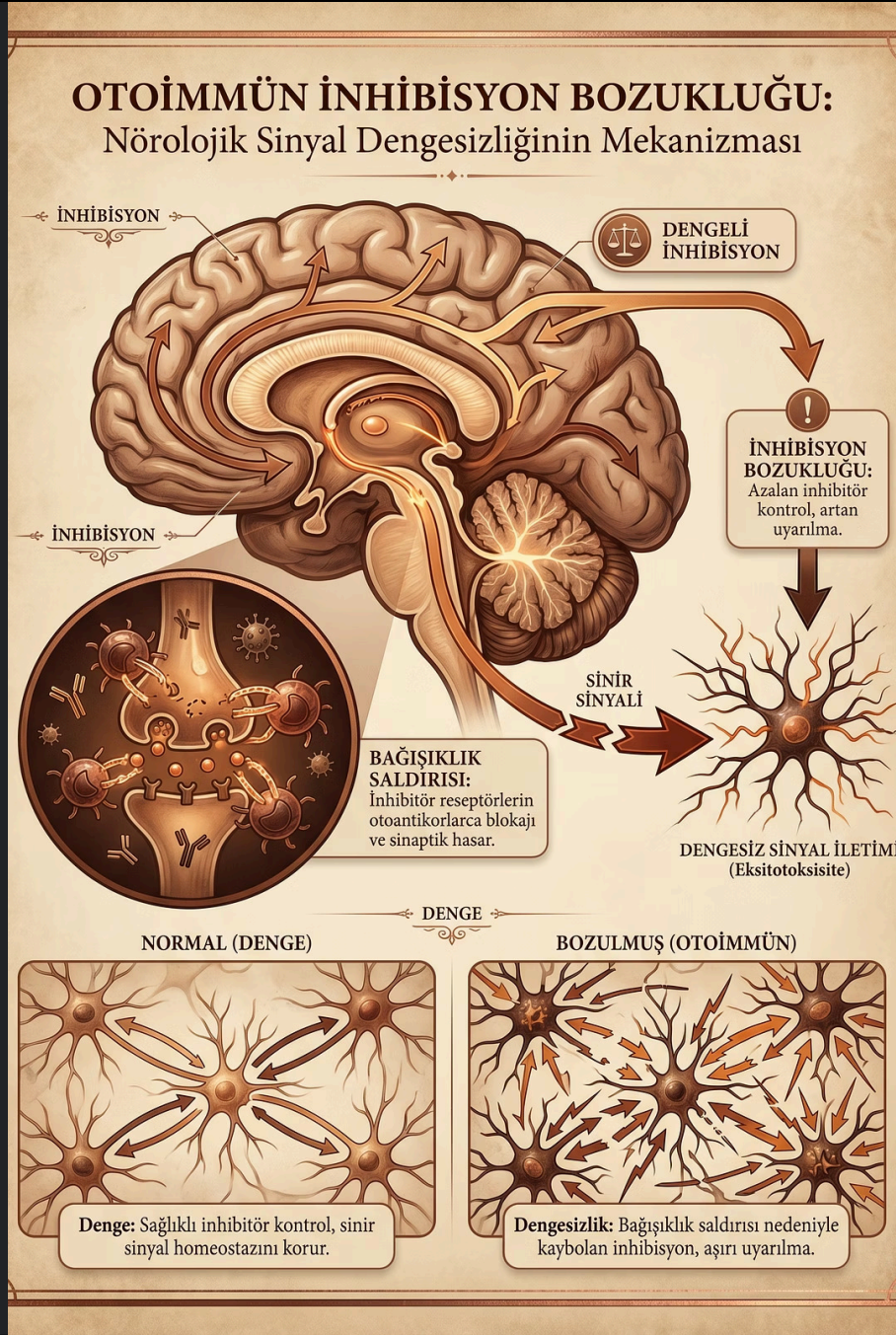
GAD enziminin otoimmün saldırıyla inaktive edilmesi beyindeki fren mekanizmasının bozulmasına yol açar.

## Klinik Tablo

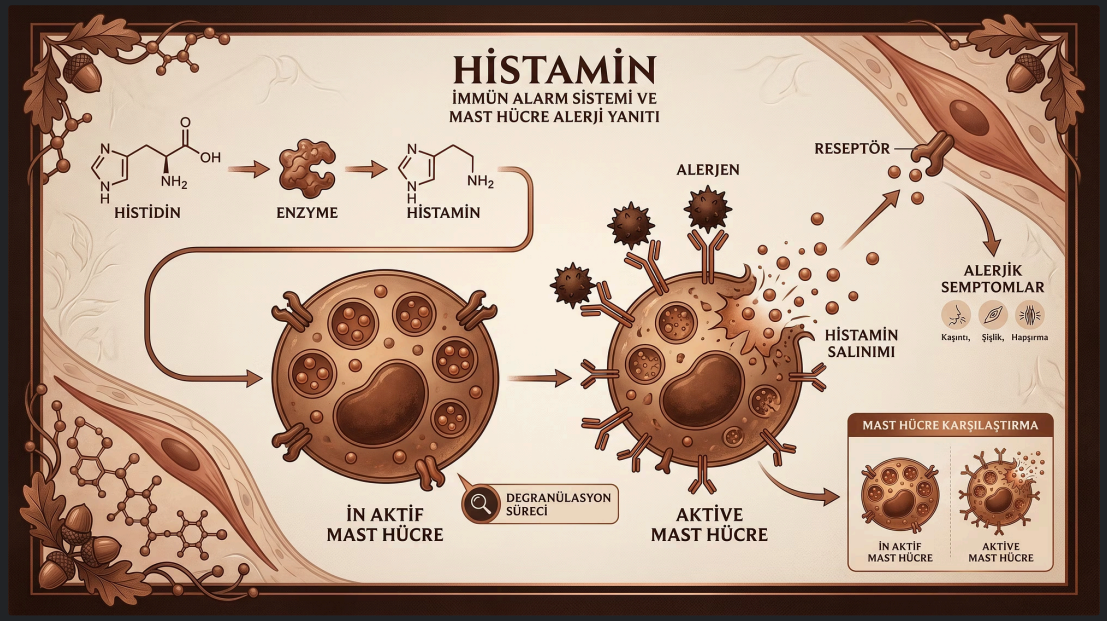
Stiff-Person Sendromu (Katı Kişi Sendromu), şiddetli kasılmalar, epilepsi ve nörolojik bozukluklar klinik tablonun temel bileşenlerini oluşturur.

## GAD65 ve GAD67 Dengesi

GAD'ın iki izoformu olan GAD65 ve GAD67'nin hassas dengesi, zihinsel sağlık için kritik bir düzenin koruyucusu olarak konumlandırılmıştır.



# Histidin'den Histamin'e: Alarm Sistemi




## Dönüşüm

Histidin Dekarboksilaz (HDC) enzimi, zararsız bir besin amino asidi olan Histidin'i bağışıklık sisteminin alarm uyarısı olan Histamin'e dönüştürür.

## Histaminin Etkileri

Histamin; alerjik reaksiyonları, mide asidi salgısını ve uyanıklığı tetiklemektedir.

## Tourette Sendromu Bağlantısı

HDC genindeki mutasyonlar Tourette Sendromu ile ilişkilendirilmiştir; beyindeki histamin düzeyinin düşmesi dopaminerjik sistemin aşırı çalışmasına ve kontrolsüz tiklere zemin hazırlar.

# Triptofan'dan Serotonine: Ruh Halinin Biyokimyası

Triptofan önce 5-HTP'ye hidroksile edilir, ardından Aromatik L-Amino Asit Dekarboksilaz (AADC) enzimi aracılığıyla dekarboksile edilerek Serotonin'e dönüştürülür. Serotonin, ruh hali, uyku ve iştahın düzenlenmesinde merkezi rol üstlenmektedir. Bu dönüşüm zincirindeki herhangi bir aksaklık, depresyon ve anksiyete bozukluklarının biyokimyasal temelini oluşturmaktadır.

# Sentez: Mekanizmaların İşaret Ettiği Dört İlke

### Zamanın Bükülmesi

OMPDC'nin 78 milyon yıllık süreci 18 milisaniyeye indirmesi, enzimin belirli bir amaç için özel olarak donatıldığını göstermektedir.

### Seçiciliğin Kökeni

Boranın veya enzimlerin milyonlarca molekül arasından yalnızca hedefini tanıması, yapıya kodlanmış bir tasarım olmaksızın açıklanamaz.

### Hassas Ayar

Glutamat/GABA dönüşümünde tek bir atom grubunun ayrılmasıyla fonksiyonun 180 derece değişmesi, sistemin ne kadar ince bir denge üzerine kurulduğunu kanıtlar.

### Bariyerlerin Koruyuculuğu

Aktivasyon enerjisi engelleri yaşamı kimyasal gürültüden koruyan surlar olarak işlev görmektedir; bu surlar ancak yetkili enzimler tarafından, yaşamın devamı için gerektiğinde açılmaktadır.